

## PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 61-022047

(43)Date of publication of application : 30.01.1986

(51)Int.Cl. C07C 65/38  
 A61K 31/165  
 A61K 31/19  
 A61K 31/235  
 A61K 31/335  
 A61K 31/655  
 C07C 51/09  
 C07C 69/76  
 C07C103/84  
 C07C105/00  
 C07C107/06  
 C07D303/38

(21)Application number : 59-141194

(71)Applicant : SHIYUDO KOICHI

(22)Date of filing : 07.07.1984

(72)Inventor : SHIYUDO KOICHI

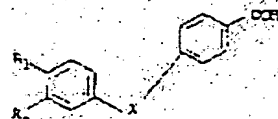
## (54) BENZOIC ACID DERIVATIVE

## (57)Abstract

NEW MATERIAL: The benzoic acid derivative of formula I (R1 and R2 are H, lower or medium alkyl or together form a 5W6-membered cycloalkyl, at least one of R1 and R2 is not H; R3 is OH, lower alkoxy or -NR4R5; R4 and R5 are H or lower alkyl; X is group of formula II, formula III, -N=N-, etc.; R6 and R7 are H or lower alkyl).

USE: It has the activity to morphologically and functionally promote the differentiation of cancer cell, especially leukemia cell, and is useful as a drug.

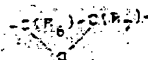
PREPARATION: The objective compound of formula I can be prepared by condensing the compound of formula I wherein X is -CO-C(R6)=CH- with corresponding acetophenone derivative and a terephthalaldehydic acid ester or its derivative in the presence of a base. As an alternative method, the objective compound wherein the group X is formula III is produced by oxidizing a compound wherein the corresponding group X is C(R6)=C(R7) with an epoxidizing agent.



I



II



III

## LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision  
of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's  
decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C) 1998,2000 Japan Patent Office

⑩ 日本国特許庁(J P ) ⑪ 特許出願公開  
⑫ 公開特許公報(A) 昭61-22047

⑬ Int. Cl.	識別記号	庁内整理番号	⑭ 公開 昭和61年(1986)1月30日
C 07 C 65/38		7144-4H	
A 61 K 31/165		7330-4C	
		7330-4C	
		7330-4C	
		7330-4C	
	ADV	7330-4C	
		6664-4C	
C 07 C 51/09		8318-4H	
		7055-4H	
		7144-4H	
		8318-4H	
		8318-4H	
C 07 D 303/38		6640-4C	審査請求 未請求 発明の数 3 (全7頁)

⑯ 発明の名称 安息香酸誘導体

⑰ 特 願 昭59-141194

⑱ 出 願 昭59(1984)7月7日

⑲ 発 明 者 首 藤 紘 一 東京都目黒区東山2丁目25 三宿住宅6-102  
⑳ 出 願 人 首 藤 紘 一 東京都目黒区東山2丁目25 三宿住宅6-102  
㉑ 代 理 人 弁理士 砂川 五郎 外1名

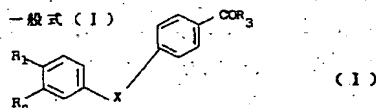
明細書の序言(内容に変更なし)

目次 細 則

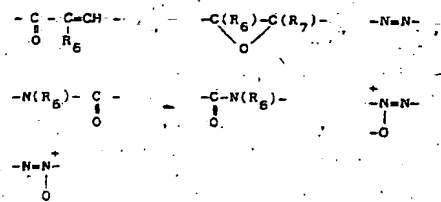
1. 発明の名称 安息香酸誘導体

2. 特許請求の範囲

(1) 一般式(I)

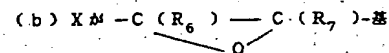


式中R<sub>1</sub>及びR<sub>2</sub>は水素原子、低級アルキル基を示し、また両者が一緒になって5～6員環のシクロアルキル基を形成することができるが、双方が共に水素原子であってはならず、R<sub>3</sub>は水酸基、低級アルコキシ基、-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>基(式中R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>は水素原子又は低級アルキル基を示す)を意味し、Xは



を意味するで示される安息香酸誘導体

(2) (a) 一般式(I)の基Xが-CO-C(R<sub>6</sub>)=CH-基を示す化合物を対応するアセトフェノン誘導体とテレフタルアルデヒド酸エステル又はその誘導体とを塩基の存在下縮合させることにより、



を示す化合物を対応するX基が



を示す化合物をユビキシン化剤を用いて酸化することにより

(c) Xが-N=N-基である化合物は対応するアニリンの誘導体を酸触媒の存在又は非存在下でパラニトロソ安息香酸エステルと縮合することにより

(d) Xが-N(O)=N-基または-N=N(O)-基である化合物は対応するフェニルヒドロキシアミンとパラニトロソ安息香酸又はその誘導体とを(c)項におけると同様に縮合させることにより

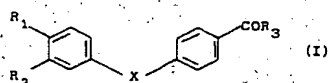
(e) Xが-N=N(O)-基または-N(O)=N-基である化合物を対応するニトロソベンゼ

ン誘導体とパラヒドロキシアミノ安息香酸又はその誘導体と(c)項におけると同様に結合させることにより

(f) Xが $-N(R_6)-C(O)-$ 基である化合物は対応するアニリン誘導体をテレフタル酸の反応性誘導体(酸ハロゲン酸又はエステル等)でアシル化することにより

(g) Xが $-C(O)-N(R_6)-$ である化合物はパラアミノ安息香酸又はその誘導体を、対応する安息香酸の反応性誘導体(酸ハロゲン酸又はエステル等)で常法によりアシル化することにより製造し、

その様にして得られた化合物を所望により加水分解することを特徴とする一般式(I)



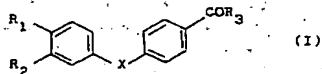
(式中 $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$ 及び $R_7$ は上記の意味を有する)で示される安息香酸誘導体の製造方法

(3) 一般式(I)で示される安息香酸誘導体を含有することを特徴とする癌細胞株に白血病細胞

で示される安息香酸誘導体等が薬理学的に価値ある化合物であつて、良性又は悪性の腫瘍の局所的又は全身的治療並びに上記疾患の予防に使用できることが報告されている。それら化合物は、また、にきび、かいせん、その他の肥厚するか又は病理的に変化した角化を伴う皮膚病やアレルギーや炎症性疾患の全身的又は局所的治療に適している。

発明の構成:

いま、一般式(I)



式中 $R_1$ 及び $R_2$ は水素原子、低中級アルキルを示し、両者が一緒になってシクロアルキル基を形成することができるが、双方が共に水素原子であつてはならず、 $R_3$ は水酸基、低級アルコキシ基、 $-NR_6R_7$ 基(式中 $R_6$ と $R_7$ とは水素原子又は低級アルキル基を示す)をそしてXは

癌の分化誘導剤

### 3. 発明の詳細な説明

発明の目的:

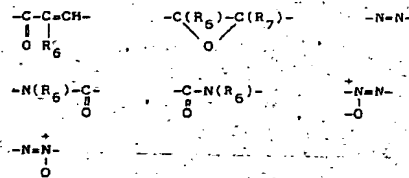
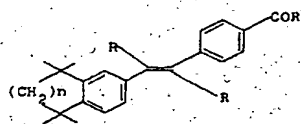
この発明は医薬として有用な新規な有機化合物を開発し治療に提供しようとするものである。

従来の技術:

癌治療は外科的療法と直接又は間接に癌細胞を死滅させる化学療法とに大別することができるが、さらに第3の方法として癌細胞の分化を促し殺滅させるという興味深い方法が見出されている。

[Proc.Natl.Acad.Sci.USA 77:2336(1980), J.Med.Chem. 25:1269(1982), Blood 62:709(1983), 3) 細胞工学 2 No.1-2(1983).]

ドイツ特許公開公報 28 54 354 により一般式

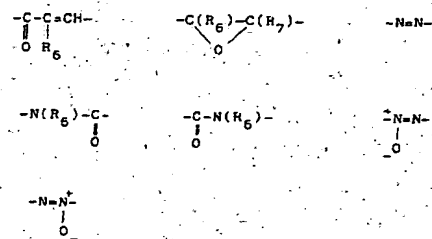


を意味する、で示される安息香酸誘導体が癌細胞株に白血病細胞の分化を形態的及び機能的に促進させる化合物であつて、上記の第3の方法による癌治療に使用出来ることが判った。

即ち、本発明の化合物について、ヒト急性骨髄性白血病HL60細胞を用いて顆粒球への分化を核の形態及びニトロブルーテトラゾリウム(NBT)の還元能によって判定する癌細胞の分化誘導試験を行ったが、その方法は以下の通りである。HL-60細胞を5%牛胎児血清を含むRPMI 1640培地にて継代培養し、対数増殖期の細胞が細胞数 $3 \times 10^4$ /mlとなるように同培地で希釈調製し、次いで所定の濃度の被験薬を加え、5日間培養後に細胞を固定し、Fright-Ciensa染色を行い、核の形態を判定する。

また、同様の処理によって得た細胞を遠心分離し一定細胞数になるように5%血清を含むRPMI培地で希釈し、200ngのTPAを加え、0.1%のNBTの存在下に20分37°Cで培養する。次いで黒く着色した細胞を検数計数し、NBT還元性のある細胞の割合を算出する。

本発明の化合物はX基により、安息香酸とアルキル置換フェニール基とが結合されていることを特徴としている。その際X基が



であって、 $R_1$  及び  $R_2$  としては特に中程度の大きさを有するものが有利で、殊にイソプロピル基、ブチル基、シクロペンチル基のもの及び  $R_1$  及び  $R_2$  が一緒になって、5又は8員環状アルキル基

であるものが良い。これに反して  $R_1$  及び  $R_2$  が共に、水素原子のものには殆ど効果が認められない。

$R_6$  及び  $R_7$  としては水素原子、メチル基が特に有効である。そうして、 $R_3$  は水酸基及びメトキシ基がよい。

本発明の一般式(I)で示される化合物は

(a) 一般式(I)の基Xが  $\text{---C---O---C(R}_6\text{)---}$   $\text{---CH---}$  基を示す化合物を対応するアセトフェノン誘導体とテレフタルアルデヒド酸エステル又はその誘導体とを塩基の存在下縮合させることにより、

(b) Xが  $\text{---C(R}_6\text{)---C(R}_7\text{)---}$  基を示す化合物を対応するX基が

$\text{---C(R}_6\text{)---C(R}_7\text{)---}$  基を示す化合物をエボキシ化剤を用いて酸化することにより

(c) Xが  $\text{---N=N---}$  基である化合物は対応するアニリンの誘導体を酸触媒の存在又は非存在下でパラニトロソ安息香酸と縮合することにより

(d) Xが  $\text{---N(O)=N---}$  基または  $\text{---N=N(O)---}$  基である化合物は

基である化合物は

対応するフェニルヒドロキシアミンとパラニトロソ安息香酸又はその誘導体とを(c)項におけると同様に縮合させることにより

(e) Xが  $\text{---N=N(O)---}$  基または  $\text{---N(O)=N---}$  基である化合物は対応するニトロソベンゼン誘導体とパラヒドロキシアミノ安息香酸又はその誘導体と(c)項におけると同様に縮合させることにより

(f) Xが  $\text{---N(R}_6\text{)---C(O)---}$  基である化合物は対応するアニリン誘導体をテレフタル酸の反応性誘導体(酸ハロゲン又はエステル等)でアシル化することにより

(g) Xが  $\text{---C(O)---N(R}_6\text{)---}$  である化合物はパラアミノ安息香酸又はその誘導体を、対応する安息香酸の反応性誘導体(酸ハロゲン又はエステル等)で常法によりアシル化することにより製造し、

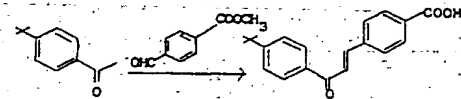
その様にして得られた化合物を所望により加水分解することにより製造することができる。

本発明の化合物(表1)につき前述のような方法により分化誘導試験を試みたところ、それら化

物の活性の発現は何れも  $10^{-6}$  モル以下の濃度である。その中、特に強力なものの例えば  $R_1$  ,  $R_2$

がエチル基、i-ブチル基、又は両者が一緒になって8員環状アルキル基を形成している化合物は表2から明らかなように  $10^{-8}$  ないし  $10^{-10}$  モルでも活性を示している。

#### 実施例 1



178mg(1mmol)のp-tart. i-ブチルアセトフェノンと184mg(1mmol)のテレフタルアルデヒド酸メチルエステルとを8mlのエタノールに溶かし、1N苛性ソーダ(10ml)を加えて一晩室温で攪拌する。反応終了後、反応液を稀塩酸で酸性にし、酢酸エチルで抽出する。抽出液をpHが7になるまで水で洗い、無水硫酸ナトリウムで脱水、溶媒を留去して(I)式( $R_1$  = i-ブチル;  $R_2$  = H, X =  $\text{COCH=CH-}$ ;  $R_3$  = OH)な

特開昭61-22047(4)

る目的化合物を得る。融点  $245 \sim 246^{\circ}\text{C}$  (収率  $75.2\%$ )

分析結果  $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{O}_3$

計算値(%) C; 77.30, H; 6.54

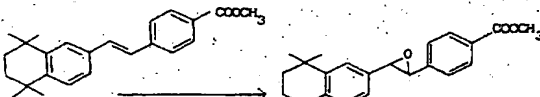
実験値(%) C; 77.62, H; 6.43

上記の様に得られたカルボン酸にメタノール中でジアゾメタンのエーテル溶液を加えることにより、メチルエステルが定量的に得られた。

融点  $119 \sim 120.5^{\circ}\text{C}$

同様に、式(I)中  $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  とが  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  で示され、X は  $-\text{CO}\cdot\text{CH}=\text{CH}-$  基で、 $\text{R}_3$  が  $\text{OH}$  及び  $\text{OCH}_3$  である化合物を得ることができた。

実施例 2



$1.00\text{ g}$  ( $0.287\text{ mmol}$ ) の p-[ (E)-2-(5, 6, 7, 8-テトラヒドロ-5, 5, 8, 8-テトラ

メチル-2-ナフチル)エチニル]安息香酸メチルエステルを  $5\text{ ml}$  のクロロホルムに溶かし、 $50\text{ mg}$  ( $0.289\text{ mmol}$ ) の p-クロロ過安息香酸をクロロホルムに溶かした溶液に加えて2時間還流する。原料消失後、反応液を冷却して不溶物を濾去し、 $1\text{ N}$ 炭酸ソーダ水溶液、 $1\text{ N}$ 塩酸ソーダ水溶液及び飽和食塩水で順次洗った後、無水硫酸ソーダで脱水し溶液を留去すれば、エポキシ体(I)式 ( $\text{R}_1$  と  $\text{R}_2$  は  $-\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$  でXは  $-\text{CH}=\text{CH}-$  基、 $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ ) が得られる。融点  $163 \sim 168^{\circ}\text{C}$  (収率  $92.0\%$ )

このエポキシ体(エステル)をエタノール中  $1\text{ N}$  苛性ソーダで加水分解し塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出し、溶液を留去し酢酸エチルから再結することにより対応するカルボン酸を得た。

融点  $215 \sim 218^{\circ}\text{C}$

元素分析  $\text{C}_{23}\text{H}_{26}\text{O}_3$  として

計算値(%) C; 78.82, H; 7.48

実験値(%) C; 79.03, H; 7.74

実施例 3

5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリン ( $1.2\text{ g}$ ) を、硫酸中で硝酸-硫酸によりニトロ化することにより、2-ニトロ誘導体を得た。mp.  $71 \sim 72^{\circ}\text{C}$  ( $0.9\text{ g}$ 、メタノールから再結晶)。このニトロ体をアルコール中Pd-Cを触媒として援触還元し、2-アミノ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリンを得た。mp.  $72 \sim 73^{\circ}\text{C}$  (ヘキサンから再結晶)。

このアミノ体 ( $0.2\text{ g}$ ) を酢酸 ( $10\text{ ml}$ ) に溶かし、トリクロル酢酸 ( $0.1\text{ g}$ ) を加え、小過剰の4-ニトロソ安息香酸メチルエステルを混合し、室温下2時間放置する。メタノールを留去し、メタノールから再結晶することにより、融点  $118.5 \sim 119.5^{\circ}\text{C}$  のアゾ化合物 ( $\text{R}_1, \text{R}_2 = -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ 、X =  $-\text{N}=\text{N}-$ )  $0.32\text{ g}$  を得る。

元素分析  $\text{C}_{22}\text{H}_{26}\text{N}_2\text{O}_2$

計算値 C; 75.40, H; 7.48, N; 7.99

実験値 C; 75.28, H; 7.29, N; 7.81

上記のアゾ化合物をメタノール中、 $1\text{ N}$ の苛性ソーダで加水分解し、例2と同様に、あと処理することにより対応するカルボン酸を得ることが出来た。融点  $287 \sim 288^{\circ}\text{C}$

実施例 4

実施例3で得られたニトロ体 ( $100\text{ mg}$ ) を、含水テトラヒドロフラン ( $30\text{ ml}$ ) に溶かし、アルミニウム amalgam (アルミホイール  $300\text{ mg}$  と  $\text{HgCl}_2$   $5\%$  水溶液  $30\text{ ml}$  から作る) により還元し、対応するヒドロキシルアミン誘導体を得る。これを精製することなしに、少過剰のp-ニトロソ安息香酸メチルエステルと反応させて、アゾキシ誘導体 ( $\text{R}_1, \text{R}_2 = -\text{C}(\text{CH}_3)_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)_2-$ 、 $\text{R}_3 = \text{OCH}_3$ 、X =  $-\text{N}=\text{N}(\text{O})-$ ) を得る。mp.  $114 \sim 115^{\circ}\text{C}$  (ヘキサンから再結晶)。MASS:  $\text{M}^+ = 366$

実施例 5

実施例3により得られた2-アミノ-5, 5, 8, 8-テトラメチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロナフタリン ( $1\text{ mmol}$ ) とテレフタル酸クロ

特開昭61-22047(5)

リドモノメチルエステル (1.1 mmol) とをピリジン中室温で反応させる、定量的収率で、一般式 (1) ( $R_1, R_2 = -C(CH_3)_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $X = NH-CO-$ ,  $R = OCH_3$ ) で示される化合物が得られた。

融点 211~212°C (メチレンクロリドヘキサンから再結晶)。

このものをメタノールに溶かし、1N 苛性ソーダにより室温で2時間反応させ、稀塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出し、溶媒を留去して得られる結晶を酢酸エチルヘキサンから再結晶し、m.p. 205.5~206.5°C の (1) 式中 ( $R_1, R_2 = -C(CH_3)_2CH_2CH_2C(CH_3)_2-$ ,  $X = NH-CO-$ ,  $R_3 = OH$ ) で示される、チレフタル酸アミド誘導体を得た。

をメタノールから再結晶し、(1) 式 ( $R_1, R_2 = Et$ ,  $X = -CO-NH-$ ,  $R = OCH_3$ ) m.p. 162~165°C を得る。収率定量的。

同様にして次表の化合物が合成された。表中合成法の欄の a) - f) の記号はそれぞれ特許請求の範囲 1 中に記載の合成方法 a) - f) がその合成に使用されたことを示している。

実施例 B

3, 4-ジエチル安息香酸クロリド (1.1 mmol) を 4-アミノ安息香酸メチルエステル (1 mmol) と無水ピリジン 10 ml 中、室温で5時間反応させる。水を加えてクロロホルムで抽出し、稀塩酸、ついで水で洗いクロロホルムを留去する。生成物

表 1

R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	分析値	融点	合成法
t-Bu	H	OH	-CO-CH=CH-	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	245-246	a
"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	119-120.5	a
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	"	OH	"	C <sub>24</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	203-204	a
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>25</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	93.5-94	a
"	"	O-n-Bu	"	C <sub>28</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	128-129.5	a
"	"	NH <sub>2</sub>	"	C <sub>24</sub> H <sub>27</sub> O <sub>2</sub> N	208.5-209	a
"	"	OCH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH(CH <sub>3</sub> )-O-	C <sub>25</sub> H <sub>30</sub> O <sub>3</sub>	137.5-139	b
"	"	OCH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH(CH <sub>3</sub> )-O-	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	163-165	b
"	"	OH	"	C <sub>23</sub> H <sub>26</sub> O <sub>3</sub>	215-216	b
t-Bu	"	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	199-200.5	b
1-Pr	1-Pr	OCH <sub>3</sub>	-C(=O)-CH(CH <sub>3</sub> )-O-	C <sub>23</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	112-113	b
H	CH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	-N=N-	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	115-116.5	c
H	"	OH	-N=N-	C <sub>14</sub> H <sub>12</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	191-193.5	c
1-Pr	H	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	91.5-92	c
Et	Et	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	44-44.5	c
"	"	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	amorph	c
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	118.5-119.5	c
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	"	OH	"	C <sub>21</sub> H <sub>24</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	287-288	c
"	t-Bu	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>18</sub> H <sub>20</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	104-105	c
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	"	OCH <sub>3</sub>	-N=N-	C <sub>22</sub> H <sub>26</sub> O <sub>2</sub> N <sub>2</sub>	114-115	d, e
"	"	"	-NH-CO-	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> O <sub>3</sub> N	211-212	f
"	"	OH	"	C <sub>22</sub> H <sub>25</sub> O <sub>3</sub> N	205.5-206.5	f
Et	Et	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N	122-123	f
t-Bu	H	"	"	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N	182-183	f
1-Pr	H	"	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> O <sub>3</sub> N	145-148	f
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	"	OCH <sub>3</sub>	-N-CO-	C <sub>24</sub> H <sub>29</sub> O <sub>3</sub> N	117-118	f
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>	"	OCH <sub>3</sub>	-CO-NH-	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N	162-165	g
Et	Et	OH	-C(=O)-CH(CH <sub>3</sub> )-O-	C <sub>20</sub> H <sub>22</sub> O <sub>3</sub>	146-148	b
t-Bu	H	OH	-C(=O)-CH(CH <sub>3</sub> )-O-	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	207-207.5	b
H	t-Bu	OCH <sub>3</sub>	-NH-CO-	C <sub>19</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N	143.5-145	f
H	C <sub>5</sub> H <sub>9</sub>	"	"	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> O <sub>3</sub> N	amorph	f

表 2

化合物				温度 (M)	前骨髄球 (%)	骨髄球 (%)	好中球(分 葉及び棒状) (%)	NBT 還元能 (%)
R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X					
コントロール				-	98	2	0	1
t-Bu	H	OH	-CO-CH <sub>2</sub> =CH <sub>2</sub> -	10 <sup>-9</sup>	48	48	8	68
Et	Et	OCH <sub>3</sub>	"	10 <sup>-8</sup>	38	54	8	72
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>		OH	"	10 <sup>-10</sup>	2	86	12	95
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>		OCH <sub>3</sub>	"	10 <sup>-9</sup>	5	91	4	87
H	t-Bu	"	-CH-CH- O	10 <sup>-8</sup>	20	69	9	70
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>		"	"	10 <sup>-8</sup>	19	63	18	78
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>		"	-C-CH- H <sub>3</sub> C O	10 <sup>-8</sup>	12	79	8	81
"	"	"	-N=N-	10 <sup>-9</sup>	41	49	10	60
1-Pr	-Pr	OH	-N=N-	10 <sup>-8</sup>	39	50	11	55
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>		"	-N=N- O	10 <sup>-8</sup>	40	53	7	70
-(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> CCH <sub>2</sub>		OH	-NH-CO-	10 <sup>-10</sup>	3	78	19	98
"	OCH <sub>3</sub>	"	"	10 <sup>-9</sup>	3	85	12	97

## 手続補正書 (自発)

昭和59年9月19日

特許庁長官 志賀 孝雄

## 1. 事件の表示

昭和59年特許願第1411194号

## 2. 発明の名称

安息香酸誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係：特許出願人

住所 東京都目黒区東山2-25 三軒住宅B-102

氏名 菅原 敏一

## 4. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

電話(402)9088

氏名 井理士(8334)砂川 五郎

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 井理士(8403)砂川 真里

## 5. 補正の対象

明細書の発明の詳細な説明の欄

## 6. 補正の内容

(1) 表1の最後に別紙の表を追加する。

(2) 明細書第14頁の7行目に「(R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>...」とあるを「(R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>...」と訂正し、同8行目に「(R<sub>1</sub> = OCH<sub>3</sub>)」とあるを「(R<sub>3</sub> = OCH<sub>3</sub>)」と訂正する。

(3) 同第5頁5行の「-NR<sub>6</sub>R<sub>7</sub>基(式中R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>とは)」を「-NR<sub>4</sub>R<sub>5</sub>基(式中R<sub>4</sub>とR<sub>5</sub>とは)」と訂正し、同頁8行及び同第1頁下より4行目に続けて、それぞれ行を改めて、「(式中R<sub>6</sub>とR<sub>7</sub>とは水素または低級アルキル基を示す)」を挿入する。

(4) 明細書の末頁の表2に「-CO-CH<sub>2</sub>=CH<sub>2</sub>-」とあるを、「-CO-CH=CH-」と訂正する。



R <sub>1</sub>	R <sub>2</sub>	R <sub>3</sub>	X	分析値	融点	合成法
$-(CH_3)_2CCH_2$ $-(CH_3)_2CCH_2$		OH	$\begin{array}{c} -C-C- \\   \quad   \\ CH_3 \quad O \end{array}$	C <sub>24</sub> H <sub>28</sub> O <sub>3</sub>	202.5-203.5	b
Et	Et	OH	$\begin{array}{c} -C-CH=CH- \\   \quad   \\ O \quad O \end{array}$	C <sub>20</sub> H <sub>20</sub> O <sub>3</sub>	178.5-180	a
i-Pr	i-Pr	OH	"	C <sub>22</sub> H <sub>24</sub> O <sub>3</sub>	197.5-199	a
Et	Et	OH	$\begin{array}{c} -NH-C- \\   \quad   \\ O \quad O \end{array}$	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub> · $\frac{1}{8}$ H <sub>2</sub> O	259.5-260.5	f
i-Pr	H	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	> 300	f
H	i-Pr	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>17</sub> NO <sub>3</sub>	103.5-105	f
"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	104-106	f
H	tBu	OH	"	C <sub>18</sub> H <sub>19</sub> NO <sub>3</sub>	Amorph	f
i-Pr	i-Pr	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	220.5-221.5	f
"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>25</sub> NO <sub>3</sub>	137.5-138	f
H	cyclohexyl	OH	"	C <sub>20</sub> H <sub>21</sub> NO <sub>3</sub>	237-237.5	f
"	"	OCH <sub>3</sub>	"	C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>3</sub>	157-158	f
H	Et	OH	$-N=N-$	C <sub>15</sub> H <sub>14</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	191.5-192	c
i-Pr	H	OH	"	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	266.5-268.5	c
H	i-Pr	OH	"	C <sub>16</sub> H <sub>16</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	186.5-188.5	c
H	tBu	OH	"	C <sub>17</sub> H <sub>18</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	245-246	c
i-Pr	i-Pr	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>22</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	230.5-232	c
H	cyclohexyl	OH	"	C <sub>19</sub> H <sub>20</sub> N <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	248-248.5	c
$-(CH_3)_2CCH_2$ $-(CH_3)_2CCH_2$		OH	$\begin{array}{c} -NH-C- \\   \quad   \\ O \quad O \end{array}$	C <sub>23</sub> H <sub>27</sub> NO <sub>3</sub>	206-207	g

## 手続補正書(方式)

昭和59年11月9日

特許庁長官 志賀 学殿

## 1. 事件の表示

昭和59年特許願第141194号

## 2. 発明の名称

安息香酸誘導体

## 3. 補正をする者

事件との関係: 特許出願人

住所 東京都目黒区東山2-25 三宿住宅6-102

氏名 菅野 誠一

## 4. 代理人

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

電話(402)9088

氏名 弁理士(6334) 砂川 五郎

住所 東京都渋谷区神宮前2-2-39-417

氏名 弁理士(6403) 砂川 萬里

## 5. 補正命令の日付

昭和59年10月8日(発送日: 昭和59年10月30日)

## 6. 補正の対象

明細書

## 7. 補正の内容

(1) 原明書に最初に添付した明細書の誤謬(明細書に更正)